

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Professor Dr. H.P. Wolff)

DIE WIRKUNG VON INZELLOVAL^(R)
NACH KONTRASTMITTEL-APPLIKATION

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Jürgen FEDDERWITZ

aus Bremen

Mainz 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Professor Dr. H.P. Wolff)

DIE WIRKUNG VON INZELLOVAL^(R)
NACH KONTRASTMITTEL-APPLIKATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Zahnmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt von

Jürgen FEDDERWITZ

aus Bremen

Mainz 1979



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. Straub

1. Gutachter : Professor Dr. W. Ohler

2. Gutachter : Professor Dr. J. Fischer

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODIK	7
2.1. Experimentelles Vorgehen	7
2.2. Statistische Auswertungsmethoden	10
3. ERGEBNISSE	13
3.1. Thrombocytenzahl	13
3.2. Aggregation	13
3.3. Adhäsivität	14
3.4. Kochsalz - Toleranz - Test	14
3.5. Thrombelastogramm (TEG)	14
3.5.1. r - Zeit	14
3.5.2. k - Zeit	15
3.5.3. Elastizität	15
4. DISKUSSION	16
5. ZUSAMMENFASSUNG	32
6. TABELLEN	33
1) Übersicht über F = signifikant bei den einzelnen Parametern	33
2) Ergebnisse	34
7. LITERATURVERZEICHNIS	41
Lebenslauf	

Die Wirkung von INZELLOVAL^(R) nach Kontrastmittel-Applikation

1. EINLEITUNG

Seit über vierzig Jahren werden jodhaltige Röntgenkontrastmittel verwendet. Diese sind organische Verbindungen, in die zwei oder drei Jodatome eingebaut sind.

Je nach Ausscheidung unterscheidet man nephrotrope und hepatotrope Kontrastmittel (Abb. 1).

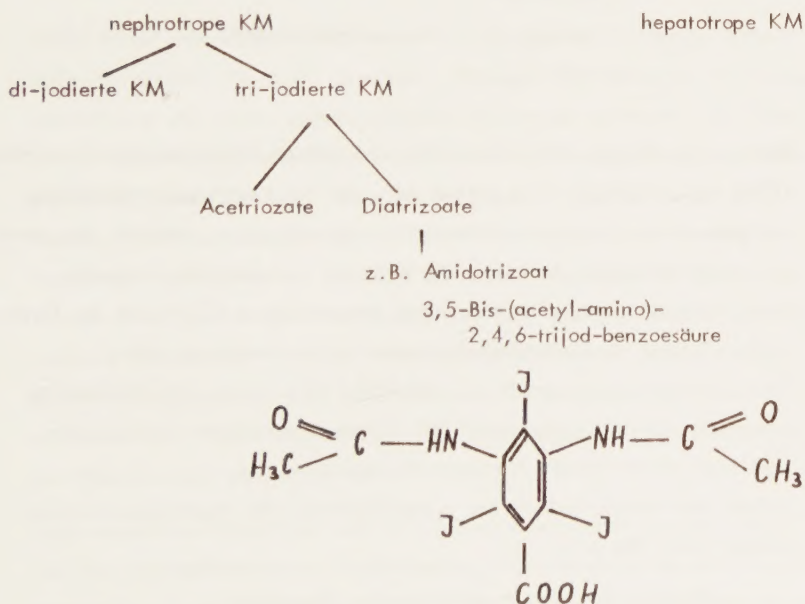


Abb. 1

Nach KUSCHINSKY und LÜLLMANN (8) muß nach i.v.-Gabe von Röntgenkontrastmitteln in 6 bis 25 % der Fälle mit allergischen oder gar anaphylaktischen Reaktionen gerechnet werden. Bei der Angiokardiographie von Kindern mit angeborenen Herzfehlern sind letale Zwischenfälle in mehr als 0,3 % beschrieben worden. Gerade bei Angiographien ist die Komplikationsrate besonders hoch, da hier große Mengen Kontrastmittel unter hohem Druck eingebracht werden.

Schon 1964 wurden morphologische Erythrocytenveränderungen durch Kontrastmitteleinfluß untersucht (17):

- Agglutination
- Agglomeration
- maulbeer-
- stachel- förmige Erythrocyten
- dorn-

Diese Veränderungen sind irreversibel, konstant und KM-konzentrationsabhängig. LÖHR und MAGNUS (9) stellten fest, daß die Kontrastmitteldarstellung weitgehend vom Jodgehalt abhängig ist, mit steigendem Jodgehalt aber auch die Unverträglichkeit und damit die Zahl der Zwischenfälle zunimmt.

Elektrolytuntersuchungen ergaben einen intrazellulären K^+ -Verlust der Erythrocyten, der mit der Unverträglichkeitsrate in Zusammenhang steht.

Nach Untersuchungen von H.-J. MAURER (10) werden bei Verwendung trijodierter Röntgenkontrastmittel RES, Glomerulusschlingen und Lungenkapillaren durch kleinste Fibrinemboli verstopft.

Neben den thrombo-embolischen Komplikationen, die anwendungstechnisch bedingt sind, wie z.B.

- Gefäßverletzung mit nachfolgender Thrombose
- Intimaverletzung durch Katheter mit nachfolgender Thrombose
- Abscheidungs- und Gerinnungsthrombus am liegenden Katheter
- Embolie des wie o.a. entstandenen Thrombus

kommen jene in Frage, bei denen das Kontrastmittel zu

- einem Intimaschaden mit nachfolgender Thrombose
- einer Beeinflussung auf den Blutgerinnungsvorgang

führt.

GOTTLOB und ZINNER (3) berichteten, daß die Kontrastmittelwirkung auf die Intima zu Schädigungen führen kann, die zur Thrombose- und Embolieentstehung beitragen.

Befunde von BROMAN und OLSSON (2), OPPENHEIMER (13), HARRINGTON und WIEDEMAN (4) ergaben durch Kontrastmittelgabe bedingte Permeabilitätsveränderungen, die ebenfalls nachteilige Folgen haben können.

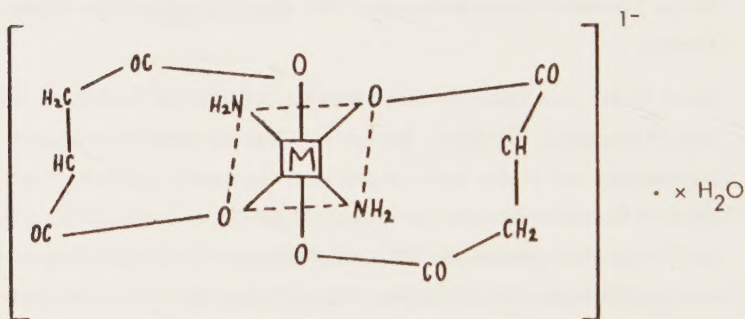
Meist findet man kaum Veränderungen im Befinden der Patienten, allenfalls Hitzegefühl, Übelkeit, Brechreiz. Hingegen sind Patienten mit Thromboseneigung und vielen gerinnungsaktiven Substanzen gefährdet. Bei ihnen führen Mikrofibrinembolien zu Mikro-Sludge-Phänomenen und zu sekundären hämorrhagischen Diathesen. Ohne fibrinolytische Gegensteuerung ist ein lebensgefährlicher Schock möglich. Die Thrombocytenzahl sinkt nach Kontrastmittel-Applikation ab. Es kommt zu starken Hämolysen. Möglicherweise werden dabei gerinnungsaktive Lipoproteine frei, die den Gerinnungsvorgang fördernd beeinflussen. Da sich Gerinnungsaktivatoren und Inhibitoren der Gerinnung ausgleichen, sind meist Läsionen des Blutgerinnungssystems ohne größere Folgen, zumal bei intaktem RES gerinnungsaktive Spaltprodukte aus der Blutbahn dort abgefangen werden.

Aufgrund dieser Erkenntnisse soll im Folgenden untersucht werden, ob es gelingt, mit medikamentöser Vorbehandlung eine Verminderung der thromboembolischen Komplikationen zu erzielen bzw. eine gesteigerte Gerinnungsfähigkeit nach Kontrastmittelgabe zu mindern.

Bei biochemischer Analyse der Thrombocyten findet man eine hohe Konzentration von Aspartaten. Kalium- und Magnesium-Ionen aktivieren in bestimmten Konzentrationsbereichen die energieliefernden Fermentsysteme.

Wegen thrombocytenstabilisierender Wirkung und verhindernder Aggregationsneigung durch chelatbildende Kalium-Magnesium-DL-asparaginate, die K. RUHSTRAT et al. (15) nachwiesen, bietet sich hier möglicherweise die Verwendung dieser Mittel oder entsprechender Präparate an.

Zu diesen Präparaten gehört das INZELLOVAL^(R)*. Nach Untersuchungen von POLIWODA und JACOBI (14) steht fest, daß es mit Hilfe von INZOLEN/INZELLOVAL^(R) möglich ist, in einem hohen Prozentsatz eine postoperativ gesteigerte Plättchenadhäsivität zu normalisieren und es damit gelingen kann, die postoperative Thrombosebereitschaft zu senken.



M = Kation Mg, Cu, Co, Zn, Mn

x = Zahlenwert 0 - 5

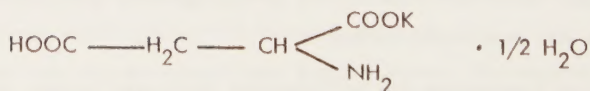


Abb. 2: Strukturformeln von INZELLOVAL^(R)

* INZOLEN/INZELLOVAL^(R), Hersteller
Dr. Franz Köhler Chemie
644 Alsbach-Bergstraße

Intrazelluläre Kationenentgleisungen im Sinne einer Anisomie sollen mit INZOLEN/INZELLOVAL^(R) behoben oder von Beginn an verhindert werden können.

NAKAHARA (11) wies die ATP-stabilisierende Wirkung von Kalium-Magnesium-Aspartaten bei ATP-verarmten Plättchenpopulationen und Populationen mit gestörter Ausbreitung nach.

Dabei ist nach TILSNER (18) der Magnesium-Einfluß auf Thrombocyten allein von der Konzentration im Plasma abhängig. In geringerer Konzentration wird der Thrombocytenstoffwechsel aktiviert, und man erhält eine verstärkte Adhäsion und Aggregation. Nach Überschreiten einer Grenzkonzentration wird eine Hemmung der Thrombocyten erreicht, damit ein stabilisierender Effekt mit verminderter Haftung und Aggregation.

Nach WALLER und LÖHR (19) ist eine normale Thrombocytenausbreitung an eine intakte Glykolyse und oxydative Phosphorylierung der Thrombocyten gebunden.

BREDDIN (1) stellte fest, daß ATP-verarmte Thrombocyten sich nicht mehr ausbreiten.

INZOLEN/INZELLOVAL^(R) soll nun eine stimulierende Wirkung auf den aktiven Ionentransport haben (Abb. 3). Nach Herstellerangabe soll es die Kalium-Substitution infolge Carrier-Wirkung der Asparaginsäure und infolge der beschleunigten Transphosphorylierungsvorgänge im AMP-ADP-ATP-System durch Magnesium-Ionen (auch bei herabgesetzter Glykolyse) erleichtern.

In der folgenden Untersuchung soll nun versucht werden zu erklären, ob und in welchem Maße INZOLEN/INZELLOVAL^(R) die mögliche Aktivierung des Gerinnungssystems beeinflussen kann.

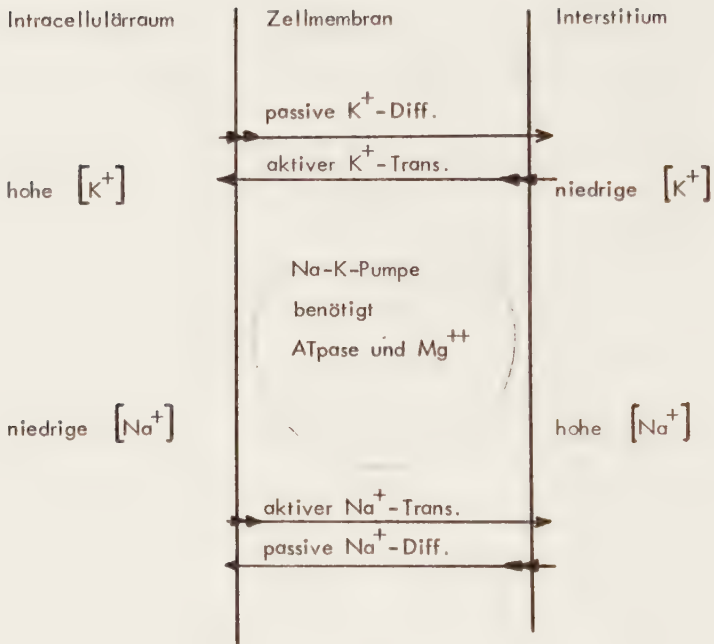


Abb. 3: Schema Aktiver Ionentransport

2. METHODIK

2.1. Experimentell wurde wie folgt vorgegangen:

zehn willkürlich ausgesuchte Probanden (20 - 30 jährige Studenten in gutem, gesundem AZ) nahmen über einen Zeitraum von vier Tagen insgesamt zehn Dragees INZELLOVAL^(R) ein (3 Tage je ein Dragee morgens, mittags und abends, am 4. Tag ein Dragee etwa zwei Stunden vor Kontrastmittelapplikation).

Unsere Untersuchungen haben wir darauf abgestellt, nicht nur einen möglicherweise therapeutisch wirksamen und verwendbaren Stoff zu testen, sondern auch seine praktische Anwendung im ambulanten Bereich zu überprüfen.

Wir testeten deshalb die lt. Hersteller in Wirkstoff und Wirksamkeit gleichen INZELLOVAL^(R)-Dragees und verwendeten die vom Hersteller anempfohlene Dosis von 10 Dragees in der o.a. Verteilung.

In der Zusammensetzung unterscheiden sich 10 x 1 Dragee INZELLOVAL^(R) von 10 ml INZOLEN^(R) wie folgt:

INZELLOVAL ^(R)	INZOLEN ^(R)
10 x 100 mg Kalium-DL-asparaginat	500 mg
10 x 100 mg Magnesium-DL-asparaginat	500 mg
10 x 10 mg Kupfer-DL-asparaginat	5 mg
10 x 10 mg Zink-DL-asparaginat	3 mg
10 x 10 mg Mangan-DL-asparaginat	2 mg
10 x 10 mg Kobalt-DL-asparaginat	2 mg
10 x 10 mg Ferri-DL-asparaginat	---

Vor der Dragee-Einnahme wurden den Probanden je 15 ml Blut als Leerwert abgenommen. Erneute Blutabnahmen erfolgten unmittelbar vor Kontrastmittelapplikation, zehn und dreißig Minuten post - jeweils 15 ml aus verschiedenen Entnahmestellen. (Auf die Verwendung von Braunülen o.ä. wurde aus Gründen der möglichen Verunreinigung der Proben und daraus resultierender Ergebnisverfälschung verzichtet).

Die Blutproben wurden mit Na-citr. haltbar gemacht, 10 ml im Verhältnis 1 : 10, die restlichen 5 ml im Verhältnis 1 : 5.

Als Kontrastmittel wurden 40 ml UROGRAFIN^(R)* 76% innerhalb drei Minuten appliziert.

Dieselben Probanden dienten in einer zweiten Versuchsreihe als Kontrollgruppe. Wieder wurden 40 ml UROGRAFIN^(R) 76% injiziert und 3 x 15 ml Blut unmittelbar vor Kontrastmittelapplikation, zehn und dreißig Minuten post entnommen.

Zwischen beiden Versuchsreihen lag für die Probanden eine Zeitspanne von vier bis sechs Wochen.

Die Citratblutmengen wurden für folgende Untersuchungen benötigt:

1. - Thrombocytenzählung nach LÜDIN - FEISSLY
2. - Thrombocytenadhäsivitätsmessung nach JACOBI, HAGEMANN, POLIWODA (6)
3. - Thrombocytenaggregationsmessung nach BREDDIN (1)
4. - Kochsalz-Toleranz-Test nach OHLER
5. - Thromb-Elastographie nach HARTERT (5)

* UROGRAFIN^(R)

Hersteller SCHERING AG

ad 2.

Bei dem von JACOBI et al. entwickelten Test zur Messung der Adhäsivität ist das Prinzip folgendes:

Citratblut strömt mit definierter Geschwindigkeit (7 cm/sec) an einem Nylon-Faserbündel vorbei (Abb. 4). Die Strömungszeit beträgt 30 Sekunden. Mit Hilfe der Folin-Methode wird die Menge des an den Fasern abgeschiedenen Thrombocytenproteins bestimmt. Sie ist ein Maß für die Adhäsivität.

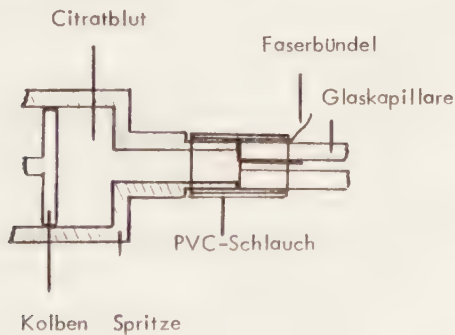


Abb. 4:

ad 3.

In der Auswertung der Aggregationsmessungen beschränkten wir uns auf die von BREDDIN angegebene Stufeneinteilung.

Eine neuerliche Auszählung der noch freien Thrombocyten auf dem Färbepreparat hielten wir aufgrund der eindeutigen, nicht ins Pathologische hin tendierenden Ergebnisse für nicht notwendig (s.u.).

ad. 5

Beim Thrombelastogramm gibt die Reaktionszeit (r - Zeit) die Dauer der Messung bis zum Beginn des Gerinnungsvorganges an. Im TEG fächert sich dabei eine gerade Linie zu einer symmetrischen Hüllkurve mit Maximalamplitude auf.

Hierbei liefert die Steilheit der Anstiege ein Maß für die Gerinnungsgeschwindigkeit, die maximale Amplitude ein Maß für die Thrombuselastizität.

Anschließend sinkt die Kurve im Normalfall allmählich wieder ab, was sich durch Thrombuserschaffung und Fibrinolyse erklärt. Als Normalwerte gelten für Zitratblut nach HARTERT:

r - Zeit	-	8' 30 Minuten
k - Zeit	-	3' 30 Minuten

Aufgrund der Recalcifizierung liegen die Normwerte der Maximalamplitude niedriger als die Nativblut-Bandbreite mit m zwischen 90 und 150.

Alle Messungen bzw. Zeitangaben wurden auf den Zeitpunkt des Recalcifizierens bezogen.

Der Gerinnungswert im Thrombelastogramm macht die Auffindung von Thromboseeigungen möglich. Hier wird eine bestehende Gefahr durch eine Verkürzung der Gerinnungszeit - infolge Vermehrung thromboplastischer Faktoren - angezeigt. Eine deutliche Verkürzung von r + k ist dabei ein Alarmzeichen schon vor dem Auftreten erster klinischer Symptome.

2.2. Statistische Auswertungsmethoden

Um das Verhalten des Gerinnungssystems mit und ohne INZELLOVAL^(R) in seinem zeitlichen Verlauf zu vergleichen, wurden für alle gemessenen Parameter (Thrombocytenzahl, Aggregation, Adhäsivität, Kochsalz-Toleranz-Test (KTT), r - Zeit und k - Zeit sowie Elastizität aus dem Thrombelastogramm (TEG)) folgende Verfahren durchgeführt:

I. Eine dreifaktorielle Varianzanalyse mit den drei Faktoren

- 1) Medikament (mit und ohne INZELLOVAL^(R))
- 2) Zeiten (vor Kontrastmittelgabe, 10 Min. nach, 30 Min. nach KM-Applikation)
- 3) Versuchspersonen (n = 10)

Hierbei wurde der Medikamenteneinfluß sowie der Einfluß der drei Zeitpunkte (Haupteffekte) jeweils an der Varianz der zugehörigen Wechselwirkungen der beiden Faktoren mit den Versuchspersonen auf Signifikanz getestet.

Die Wechselwirkung Medikament x Zeit, d.h. die Frage, ob unterschiedliche zeitliche Verläufe zwischen der Situation mit und ohne Medikamentengabe existieren, wurde an der Restvarianz geprüft.

Ebenso wurde der Zufallsfaktor der Versuchspersonen an der Restvarianz geprüft, um zu zeigen, ob Personen generell unabhängig von Zeitpunkt der Messung und Medikamentengabe unterschiedliche Maße in ihrem Gerinnungssystem aufweisen.

II. Da der isolierte Vergleich der drei Zeitpunkte innerhalb jeder Medikamentengruppe bei der dreifaktoriellen Varianzanalyse nicht ohne weiteres möglich ist, wurde zusätzlich eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren 1 = Zeiten, 2 = Versuchspersonen innerhalb der Gruppe mit INZELLOVAL^(R)-Applikation durchgeführt.

Hierbei wurde der Einfluß der Meßzeit an der Varianz zwischen Versuchspersonen getestet.

Da zudem nicht für alle Parameter - wegen technischer Ausfälle - vollständige Meßwertsätze vorlagen, wurden diese Varianzanalysen für die Meßgrößen, bei denen die Datensätze nicht komplett vorlagen, mit reduzierter Fallzahl vorgenommen.

Daher liegen die zweifaktoriellen Varianzanalysen für folgende Meßwerte mit folgenden Personenzahlen vor:

- r-Zeit und k-Zeit aus dem TEG bei $n = 8$
- Thrombocytenzahl, Aggregation, Adhäsivität, KTT sowie Elastizität aus dem TEG bei $n = 9$

Die Prüfgröße F der Varianzanalyse wurde dann als signifikant angesehen, wenn der bei $P = 5\%$ resp. 1% und den betreffenden Freiheitsgraden des Zählers und Nenners angegebene Tabellenwert erreicht oder überschritten wurde.

3. ERGEBNISSE

(siehe auch tabellarische Übersicht im Anhang)

3.1. Thrombocytenzahl

Alle Werte - sowohl in der Inzelloval- als auch in der Kontrollgruppe - lagen im physiologischen Bereich.

Der Medikamenteneinfluß ergab in der Wechselwirkung mit den Probanden keine signifikante Änderung.

Signifikante Unterschiede bei $P \leq 1\%$ ergaben sich hingegen bei der Auswertung der Kontrastmittelwirkung im Hinblick auf den Zeitpunkt der Blutabnahmen.

Mit einer Signifikanz von $P \leq 1\%$ bestätigte sich durch unsere Ergebnisse, daß die Probanden in ihrem Gerinnungssystem unterschiedliche Thrombocytenzahlen aufweisen - unabhängig von Zeitpunkt der Messung und Medikamentengabe.

Unterschiedliche Ergebnisse in den zeitlichen Abläufen zwischen Inzelloval-Gruppe und Kontrollgruppe waren nicht signifikant.

Mit einer Signifikanz von $P \leq 5\%$ zeigte sich, daß die Versuchspersonen physiologisch unterschiedlich auf die Medikamentengabe reagieren.

Keine signifikanten Änderungen ergab das Verhalten der Probanden zum Zeitpunkt der einzelnen Blutabnahmen.

3.2. Aggregation

Wegen des unbefriedigenden Auswertungsmodus (s.u.) war eine Nuancierung der Befunde nicht möglich. Alle Werte lagen auf einem konstanten Niveau im physiologischen Bereich. Im Mittel stieg der Aggregationswert nach Kontrastmittel-Applikation, stabilisierte sich in der Inzelloval-Gruppe nach 30 Minuten, während in der Kontrollgruppe der Anstieg noch nicht abgeschlossen war.

Signifikant bei $P \leq 1\%$ war das Verhalten der Probanden zum Zeitpunkt der einzelnen Blutabnahmen.

Sämtliche anderen Daten zeigten in ihrer Eigenwirkung und in ihren Wechselbeziehungen zu den anderen Parametern keine signifikanten Unterschiede.

3.3. Adhäsivität

Im Mittel lagen die Werte der Inzelloval-Gruppe unter denen der Kontrollgruppe. In der Inzelloval-Gruppe stieg die Adhäsivität nach Medikamenteneinnahme leicht an, wurde anschließend nach Kontrastmittel-Applikation vermindert, erreichte jedoch nach 30 Minuten einen deutlichen Maximalwert. Hingegen fiel bei den Meßdaten der Kontrollgruppe ein dauernder Abfall bis zum 30-Minuten-Meßpunkt auf.

Ein signifikantes Ergebnis zeigten die ermittelten Werte nicht. Lediglich wurde auch hier bei $P \ll 1\%$ die physiologische, individuelle Reaktion der Probanden auf die Medikamenten-Wirkung bestätigt.

3.4. Kochsalz - Toleranz - Test

Beim KTT wurde im Mittel ein Abfall bei der Inzelloval-Gruppe über alle Meßbereiche festgestellt, während bei der Kontrollgruppe die Werte stiegen, mit zunehmender Zeit post KM-Applikation lediglich langsamer.

Alle Werte beider Gruppen lagen im Normalbereich und wichen größenordnungsmäßig auch nicht signifikant voneinander ab. Eine Beeinflussung durch das Medikament, die zeitlichen Verläufe wurde nicht gefunden.

3.5. Thrombelastogramm (TEG)

3.5.1. r-Zeit

Obwohl im Mittel die Werte der Inzelloval-Gruppe bei 7 Minuten in allen Abschnitten konstant blieben, hingegen in der Kontrollgruppe ein Abfall unmittelbar nach KM-Applikation zu verzeichnen war, der sich jedoch schnell stabilisierte, waren die gefundenen Ergebnisse weder im Einzelfall im pathologischen Bereich noch im Gesamtvergleich signifikant unterschiedlich, zumal auch in der Größenordnung die Daten sich nicht deutlich unterschieden.

3.5.2. k-Zeit

Die ausgewiesenen Werte wichen in keinem Fall bei der Überprüfung der Einflußgrößen Medikament, Zeit und Personen signifikant voneinander ab. Alle Meßdaten lagen in gleichen Größenordnungen im physiologischen Bereich.

3.5.3. Elastizität

Die ebenfalls nur geringfügig differierenden, im Normbereich liegenden Werte der Elastizitätsmessung zeigten keinerlei signifikante Unterschiede. Die dreifache Analyse brachte keinen Aufschluß über deutliche Wechselbeziehungen der drei Prüfgrößen.

In der isolierten Betrachtung des Einflusses "Zeitfaktor" auf die Daten in der Inzelloval-Gruppe ergaben sich für die Untersuchungen nach Adhäsivität, KTT, TEG - r-Zeit und -k-Zeit statistisch keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Überprüfung des Zufallsfaktors der Versuchspersonen an der Restvarianz bestätigte sich, daß die Personen unabhängig von äußeren Einflüssen mit signifikant differierenden Ausgangswerten in die Untersuchungen gingen. Die Signifikanz lag bei der Messung der Thrombocytenzahlen bei $P \ll 1\%$, bei der Auswertung der Aggregationsneigung bei $P \ll 5\%$ sowie bei der Thrombocyten-Elastizitäts-Messung bei $P \ll 5\%$.

Der Einfluß der Meßzeit auf die Probanden brachte lediglich bei der Überprüfung der Thrombocytenzahl ($P \ll 5\%$) und der Aggregation ($P \ll 1\%$) signifikante Unterschiede.

4. DISKUSSION

Die thrombininduzierbare visköse Metamorphose der Thrombocyten ist ein aktiver, Energie verbrauchender Prozeß, bei dem das plättcheneigene ATP in AMP und ADP umgesetzt wird. Dabei ist das ADP für die Aggregation der Thrombocyten mitverantwortlich.

ATP-verarmte Thrombocyten können sich nicht ausbreiten. Eine normale Thrombocytenausbreitung ist an eine intakte Glycolyse und oxydative Phosphorylierung gebunden.

INZOLEN^(R)/INZELLOVAL^(R) soll aufgrund der Carrierwirkung der Asparaginsäure die wichtige Kalium-Substitution erleichtern, was durch eine beschleunigte Phosphorylierung im AMP-ADP-ATP-System durch Mg-Ionen noch verstärkt wird.

Die ATP-stabilisierende Wirkung von Kalium-Magnesium-Aspartaten in chelatbildenden Verbindungen ist dabei der Ansatzpunkt dieser Untersuchung. Sie soll zeigen, ob die Bildung von Mikrofibrinembolien bei Verwendung trijodierter Röntgenkontrastmittel beeinflusst werden kann. RES, Glomeruluschlingen und Lungenkapillaren werden von diesen kleinsten Emboli verstopft, Intimachädigungen und Permeabilitätsänderungen damit erklärt.

Eine vergleichende Aufstellung der Thrombocytenzahlen der einzelnen Probanden beider Gruppen zeigte, daß die Probanden mit ganz unterschiedlichen Einstiegswerten in die Untersuchungen gegangen waren, im weiteren Verlauf dieses individuelle Wertniveau im gleichen Bereich aufrecht erhielten. Die an den einzelnen Meßpunkten zu verzeichnenden Anstiege bzw. Abfälle lagen aber immer im physiologischen Normbereich (Abb. 5).

Mit einer Signifikanz von $P < 1\%$ bestätigte sich durch unsere Ergebnisse, daß die Probanden in ihrem Gerinnungssystem unterschiedliche Thrombocytenzahlen aufweisen - unabhängig vom Zeitpunkt der Messung und der Medikamentengabe, sich jedoch mit $P < 5\%$ ein verschiedenes Verhalten auf INZELLOVAL^(R)-Gabe nachweisen ließ, bei einigen Versuchspersonen mit einem Anstieg, bei anderen mit einem Abfall der Werte.

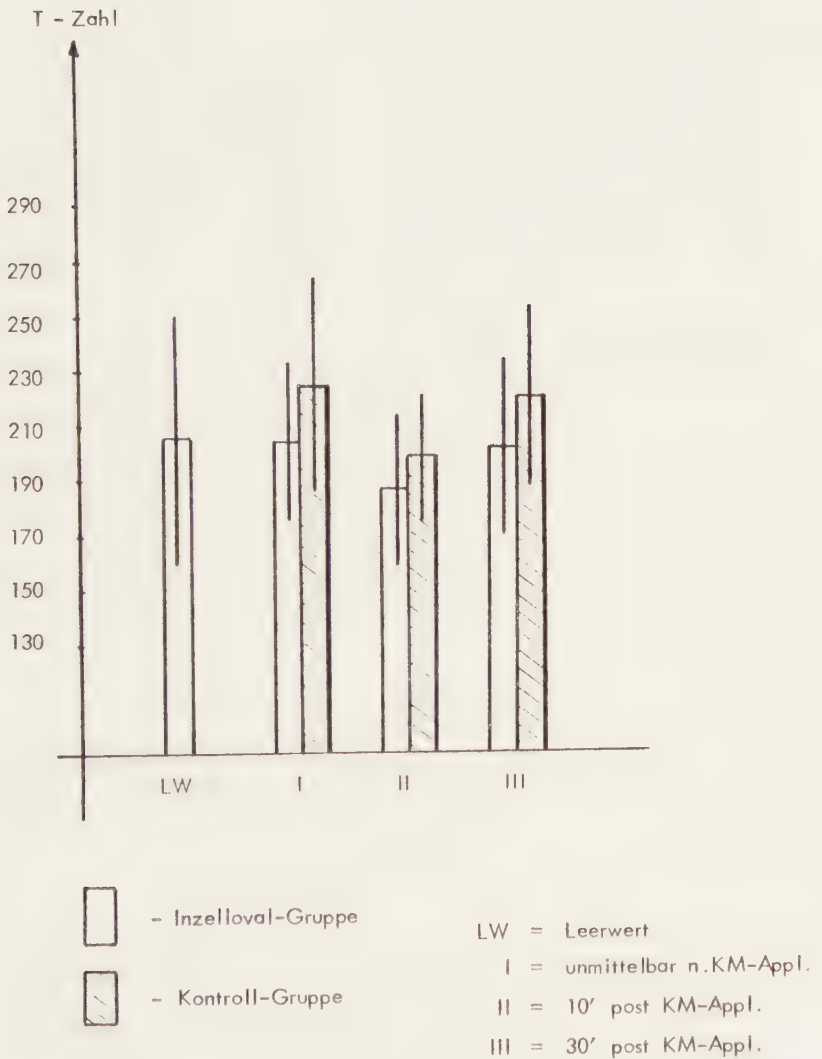


Abb. 5: Thrombocytenzahl (in Tausend) mit Standardabweichungen

Abgesehen von diesen Ausgangspunkten brachte das Medikament im weiteren Verlauf keine signifikanten Ergebnisse.

Die differierenden Resultate in den zeitlichen Abläufen zwischen INZELLOVAL^(R)-Gruppe und Kontrollgruppe waren nicht signifikant. Dies wird auch durch den einheitlichen Abfall in beiden Gruppen unmittelbar nach KM-Applikation bestätigt. Die Kontrastmittelwirkungen, die durch die Blutabnahmen zu den festgesetzten Zeiten überprüft wurden, lassen sich mit einer Signifikanz von $P < 1\%$ untermauern.

Bei einer isolierten Betrachtung und Auswertung nur der Thrombocytenzahlen läßt sich ein deutlicher Hinweis auf eine Wirkung des INZELLOVAL^(R) nicht finden. In beiden Versuchsreihen ergeben sich nahezu identisch verlaufende Datenfolgen, die nur durch unterschiedliche Eingangswerte geprägt werden.

Aus diesen Gründen muß eine Wirkung von INZELLOVAL^(R) in bezug auf unsere Fragestellung - zumindest - auf die Thrombocytenzahl verneint werden.

Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse von Thrombocytenzahl und Adhäsivität, so sind gewisse Parallelitäten erkennbar: ein Abfall sowohl der Thrombocyten als auch der Adhäsivität unmittelbar nach KM-Applikation, in der Kontrollgruppe ebenso wie in der INZELLOVAL^(R)-Gruppe; anschließend ein Stabilisierungseffekt.

Bei allen Probanden lag die Adhäsivität sowohl in der INZELLOVAL^(R)-Gruppe wie auch in der Kontrollgruppe über dem von JACOBI und POLIWODA (7) mit $50 \mu\text{g}$ Thrombocytenprotein angegebenen oberen Normbereich, ohne daß deren Plättchenzustände pathologische Verhältnisse offenbarten (Abb. 6)

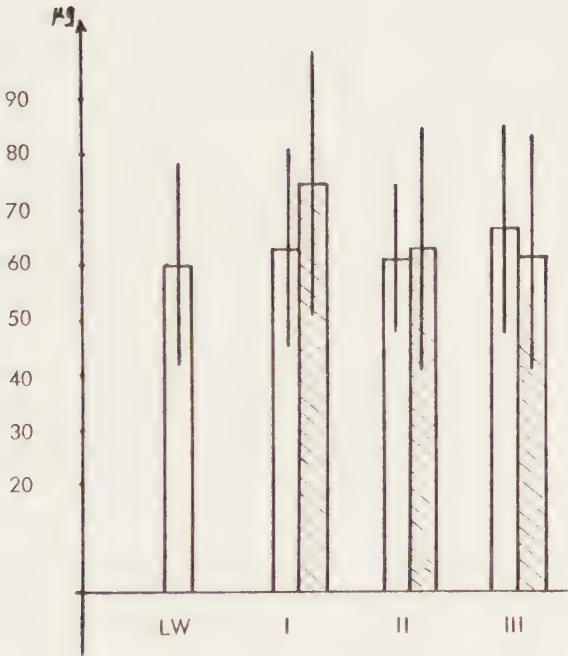


Abb. 6: Thrombocytenadhäsivität

Während in der Kontrollgruppe der Adhäsivitätswert 30 Minuten post KM-Applikation im Mittel deutlich abgenommen hatte, lag in der INZELLOVAL^(R)-Gruppe der Datenbereich nicht auffallend gestreut; in der Kontrollgruppe ein Abfall von insgesamt 17,5% in der Medikamentengruppe hingegen ein Streuungsbereich innerhalb einer 10%-Toleranz.

Nach POLIWODAS Feststellungen (14) vermindert die Zugabe von INZOLEN^(R) die Adhäsivität, d.h. die Funktionsfähigkeit der Thrombocyten bleibt länger erhalten. Allerdings ist die Wirkung dosisabhängig. POLIWODA gibt in seinen Untersuchungen über die Beeinflussung der Thrombocytenadhäsivität eine Optimaldosis von 5 ml INZOLEN^(R)/100 ml Blut an, die jedoch in vitro beigegeben wurden.

Diese Optimaldosis bewirkt laut POLIWODA die Einschleusung von Kaliumionen, was einer Membrandepolarisierung entgegenwirkt. Eine Senkung der Adhäsivität durch INZOLEN^(R) erfolgt demnach über eine Steigerung des transmembranen Potentials, die wiederum eine zunehmende Repulsivität der Plättchen bewirken soll.

Unsere Ergebnisse lassen eine derartige Wirkung nicht erkennen. Abgesehen von der möglicherweise unterschiedlichen Ausgangsposition - in unseren Untersuchungen Blutproben von Probanden ohne erkennbare Gerinnungsschäden, die im Gegensatz zu pathologischen Gerinnungssystemen die Funktionsfähigkeit der Thrombocyten zu erhalten in der Lage sind - mag die vom Hersteller empfohlene Dosis INZELLOVAL^(R) nicht der von POLIWODA ermittelten INZOLEN^(R)-Optimal-Konzentration von 5 ml/100 ml Blut entsprechen. Abweichungen von dieser Konzentration zeigen deutliche Adhäsivitätsänderungen (Abb. 7), die vielleicht die nicht signifikanten Ergebnisse erhellen.

Zusätzlich mag die in vitro beigegebene Optimaldosis ein unterschiedliches Wirkungsmaß im Vergleich zu einer in vivo-Beigabe haben.

Die signifikant unterschiedliche individuelle Reaktion der Probanden auf das Medikament ist ohne Aussagefähigkeit hinsichtlich einer INZELLOVAL^(R)-Wirkung, da die Daten zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten nur unwesentlich differierten, in der Größenordnung ohnehin den Werten der Kontrollgruppe entsprachen und ebenso wie bei der Kontrolluntersuchung die Probanden je nach Empfindlichkeit ihres Gerinnungssystems reagierten.

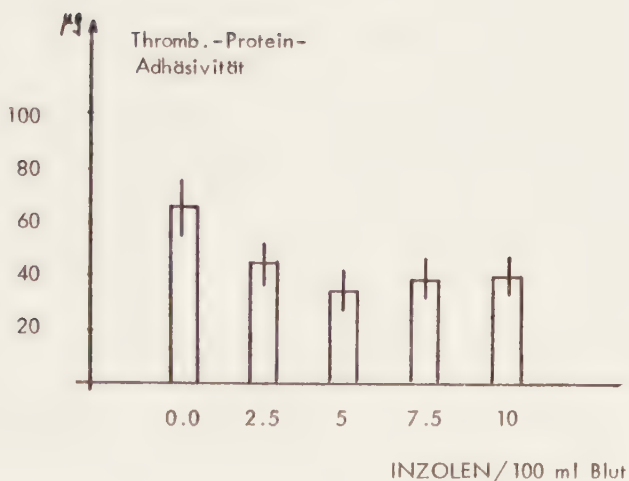


Abb. 7: (modifiziert nach 7)

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen RIJHSTRATs und MARCSEKs (16), die bei normalen Plättchenpopulationen ebenfalls keinen Abfall der Adhäsivität mittels INZOLEN^(R) erzielen konnten, was ihnen in gleicher Dosis bei Patienten mit Thrombocythaemia haemorrhagica gelang.

Im Zusammenhang mit unseren Resultaten bei der Messung der Thrombocytenzahlen sind unsere Ergebnisse der Adhäsivitätsmessung auch nur folgerichtig: eine verminderte Abscheidung von Plättchen oder ein erhöhtes Abscheidungsvermögen müßte Rückwirkungen auf die Thrombocytenzahl im Sinne einer konstanten oder gar steigenden Entwicklung bzw. einer deutlichen Verminderung der Plättchen nach sich ziehen;

Probanden mit hohen Thrombocytenausgangswerten zeigen nur geringe Reaktion auf einen Kontrastmittelreiz und behalten deshalb ohnehin während der Messungen ihr relativ hohes Niveau.

Vergleicht man unter demselben Aspekt Adhäsivität und Aggregationsneigung, so findet sich meist bei thrombocythämischen Plättchen eine nicht mehr mögliche Ausbreitung bei gleichzeitig verminderter Adhäsivität, d.h. die Thrombocyten liegen in Aggregaten zusammen.

In unseren Untersuchungen war schon in der komplikationsgefährdeten Kontrollgruppe die Aggregation nicht in extreme Bereiche verschoben. Das durfte bei der INZELLOVAL^(R)-Gruppe erst recht nicht erwartet werden. Die Ergebnisse zeigen denn auch zwischen den Aggregationsstufen II und III angesiedelte Werte, die sich nur geringfügig veränderten. Allerdings ließ die enge Bewertungsskala von fünf Stufen feinere Unterscheidungen nicht zu, die jedoch angesichts der negativen Befunde auch entbehrlich erscheinen (Abb. 8).

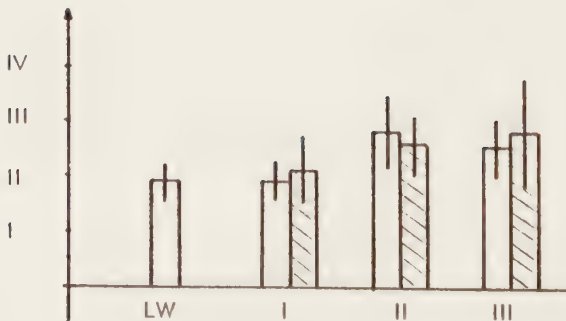


Abb. 8: Thrombocytenaggregation

Wir können aus unseren Befunden die Resultate anderen Untersuchungen (16) nicht bestätigen, wonach Kalium-Magnesium-Aspartate die Thrombocytenausbreitung fördern können.

Jedoch ist nach Auffassung mehrerer Autoren (14, 16, 18) die Wahl der richtigen Dosis für einen therapeutischen Erfolg entscheidend. In geringer Konzentration von Magnesium im Plasma wird der Thrombocytenstoffwechsel aktiviert und eine verstärkte Aggregation erzielt, bei Überschreiten einer Grenzkonzentration wird eine Hemmung der Thrombocyten und damit ein stabilisierender Effekt mit verminderter Aggregation erreicht. Bei ATP-Mangel-Plättchen wird dieser Hemmeffekt mit niedrigeren Dosen als bei Normalplättchen erhalten.

Unsere Messungen brachten über alle Zeitpunkte nur gering differierende Werte, die keinerlei pathologische Zustände ausdrückten. Eine Wirkung von INZELLOVAL^(R) auf die Aggregationsneigung und somit ein therapeutischer Erfolg ist nicht signifikant nachzuweisen.

Bei der Analyse des Kochsalz-Toleranz-Tests (KIT) kann von vornherein von höheren als den Normalwerten ausgegangen werden, weil das Citratblut nicht innerhalb einer Stunde verarbeitet werden konnte.

In dieser Versuchsreihe lagen die Untersuchungswerte gegenläufig. Wurde durch die Zugabe von INZELLOVAL^(R) eine stetige Abnahme der Werte eingeleitet, die 30 Minuten post KM-Applikation ihren Tiefstpunkt hatte, so nahmen in der Kontrollgruppe nach Kontrastmittelbeigabe die Gerinnungszeiten zu (Abb. 9).

In der INZELLOVAL^(R)-Gruppe fanden sich Abnahmen zwischen den einzelnen Meßpunkten um 6%, 4,4% bzw. 5,8% im Mittel, lag der Gesamtwert - ausgehend vom Leerwert - im Durchschnitt um mehr als 15,3% niedriger zu einem Zeitpunkt 30 Minuten nach KM-Applikation.

In der Kontrollgruppe stieg unmittelbar nach Kontrastmittelbeigabe der Wert um rund 8,4%; erst nach 30 Minuten war mit einem Anstieg von 2% eine Stabilisierung erkennbar, die allerdings immer noch um 10% höher lag als der Ausgangswert.

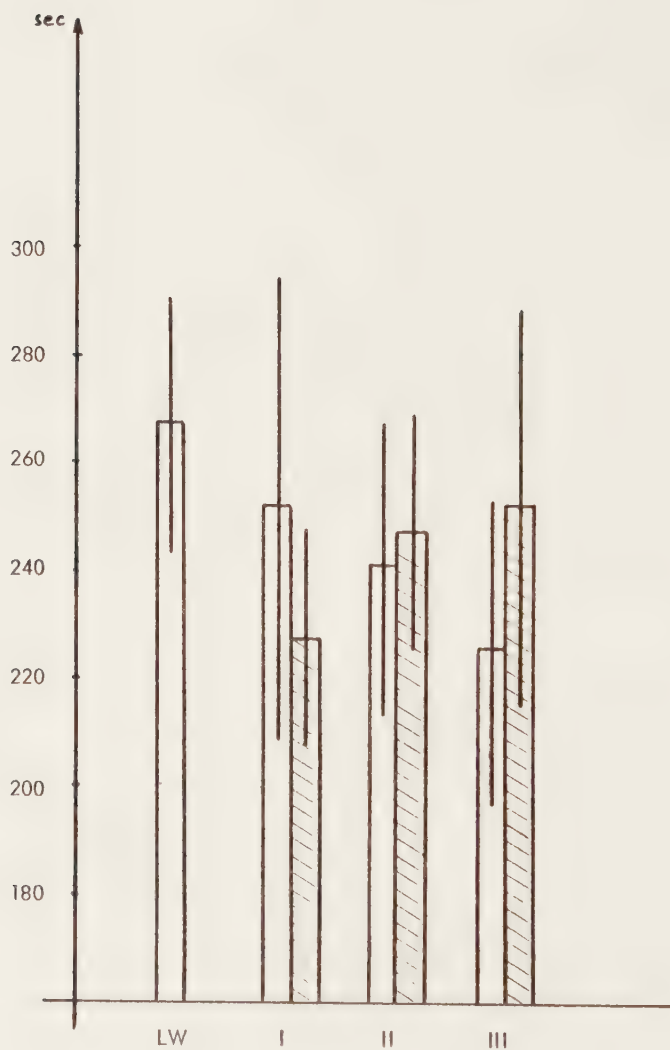


Abb. 9: Kochsalz-Toleranz-Test

Die aus den statistischen Untersuchungsmethoden nicht erkennbare Signifikanz der KTT-Ergebnisse wird dadurch unterstützt, daß aber auch die Kontrollgruppendaten außerhalb jeden pathologischen Bereichs und jeder krankhaften Entwicklung lagen, so daß die Bedeutung des INZELLOVAL^(R) auch in dieser Testserie, in der es durchaus eine verbessernde Wirkung zeigt, nicht überbewertet werden darf. Alle Befunde, sowohl der Medikamenten- als auch der Kontrollgruppe, befanden sich mit Werten zwischen 3'45 Minuten und 4'30 Minuten in einem Bereich, der in der täglichen klinischen Routine als normal gilt.

Bei der Bewertung der Thrombelastogramm-Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß alle Messungen bzw. Zeitangaben auf den Zeitpunkt des Recalcifizierens bezogen wurden.

Die Veränderungen im TEG machen die Auffindung von Thromboseneigungen möglich. Hier wird eine bestehende Gefahr durch eine Verkürzung der Gerinnungszeit infolge Vermehrung thromboplastischer Methoden angezeigt. Eine deutliche Verkürzung von r + k - Zeit ist dabei ein Alarmsignal schon lange vor dem Auftreten erster klinischer Symptome.

In unseren Versuchen zeigte sich bei der Analyse der r - Zeit eine auffallende Homogenität der Mittelwerte in der INZELLOVAL^(R)-Gruppe.

Alle Daten, ausgehend vom Leerwert, lagen in einem Durchschnittsbereich von 7 Minuten.

In der Kontrollgruppe war im Gegensatz dazu ein Abfall der r - Zeit zehn Minuten post KM-Applikation feststellbar. Die Reaktionszeit ging im Mittel von etwa 7'30 Minuten auf knapp über 6 Minuten zurück, konnte sich erst nach 30 Minuten auf rund 7 Minuten stabilisieren (Abb. 10).

Ähnlich unterschiedlich waren auch die Messungen der k - Zeit beider Gruppen.

Während in der INZELLOVAL^(R)-Gruppe wiederum eine gleichbleibende Gerinnelbildungszeit von durchschnittlich 8 Minuten gemessen wurde, die

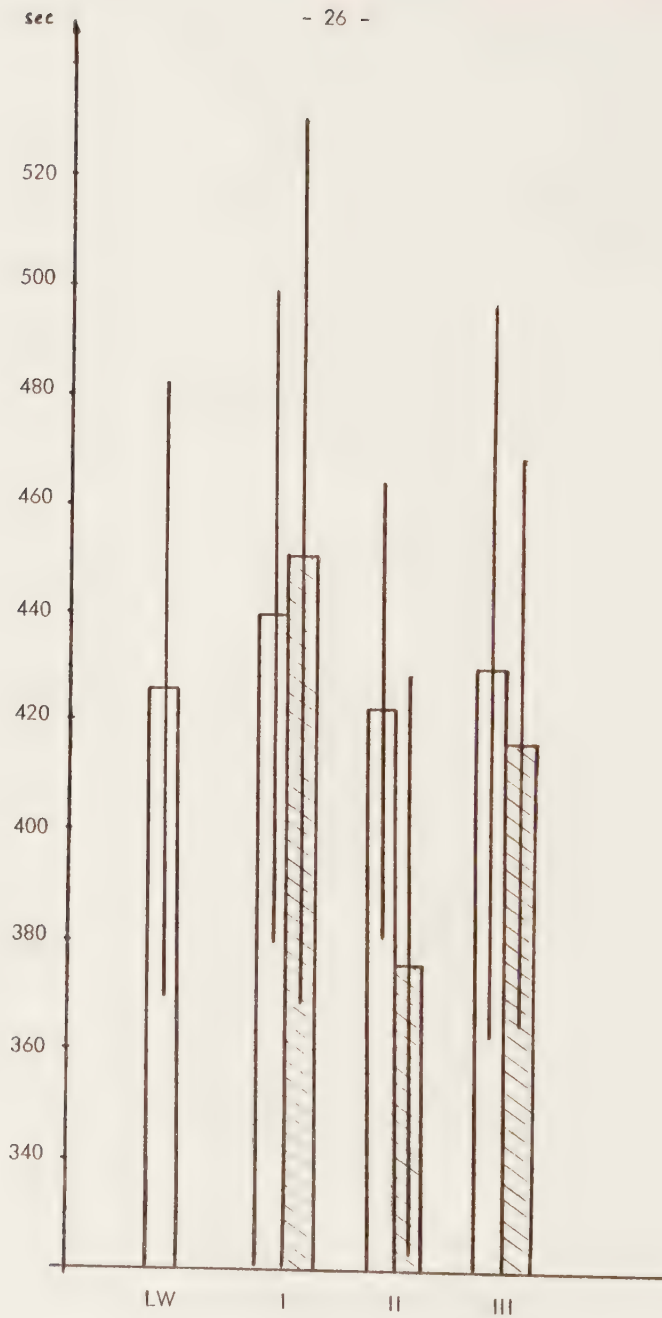


Abb. 10: TEG/r-Zeit

erst 30 Minuten nach Kontrastmittelgabe auf 9'30 Minuten anstieg, fanden wir Meßunterschiede bei der Kontrollgruppe. Der noch höhere mittlere Ausgangswert von 9 Minuten stieg bei der zweiten Messung um eine Minute und hatte anschließend einen Abfall auf 8 Minuten (Abb. 11).

Allerdings muß an dieser Stelle gesagt werden, daß zwar die Zeitangaben der r - Zeit in beiden Gruppen noch im Bereich normaler Befunde lagen, hingegen die extrem hohen Gerinnselbildungszeiten nicht mehr das Bild einer normalen Hüllkurve zeichneter.

Ein Vergleichsdiagramm der r + k - Zeiten beider Gruppen brachte folgendes Ergebnis (Abb. 12):

nach INZELLOVAL^(R)-Gabe im Mittel eine verlängerte r + k - Zeit, was auf eine Inaktivierungstendenz der Gerinnung hindeuten könnte, anschließend ein Abfall unmittelbar nach Applikation des Kontrastmittels, der sich erst nach 30 Minuten gebremst hatte; die vermutete erhöhte Thromboseneigung auf Grund der KM-Gabe wurde demnach durch das Medikament nicht verhindert, allenfalls vermindert; die Kontrollwerte wiesen nach Kontrastmittel-Applikation eine stetige Verkürzung, also eine erheblich stärkere Gerinnungsneigung auf.

Allerdings lagen die Werte beider Gruppen in gleichen Größenbereichen, ihre Unterschiede konnten nicht als signifikant bezeichnet werden.

Bei der Messung der maximalen Thrombuselastizität fanden wir in der INZELLOVAL^(R)-Gruppe nach Einnahme einen Abfall von über 10%, der sich auch nach KM-Applikation nicht wesentlich änderte. Erst 10 Minuten post war der 4 Tage alte mittlere Ausgangswert wieder erreicht.

In der gleichen Größenordnung fanden sich auch die Werte der Kontrollgruppe. Hier mußte jedoch ein Anstieg nach KM-Gabe bis 10 Minuten post um etwa 5% im Mittel vermerkt werden, der sich auch nach 30 Minuten noch nicht verändert hatte (Abb. 13).

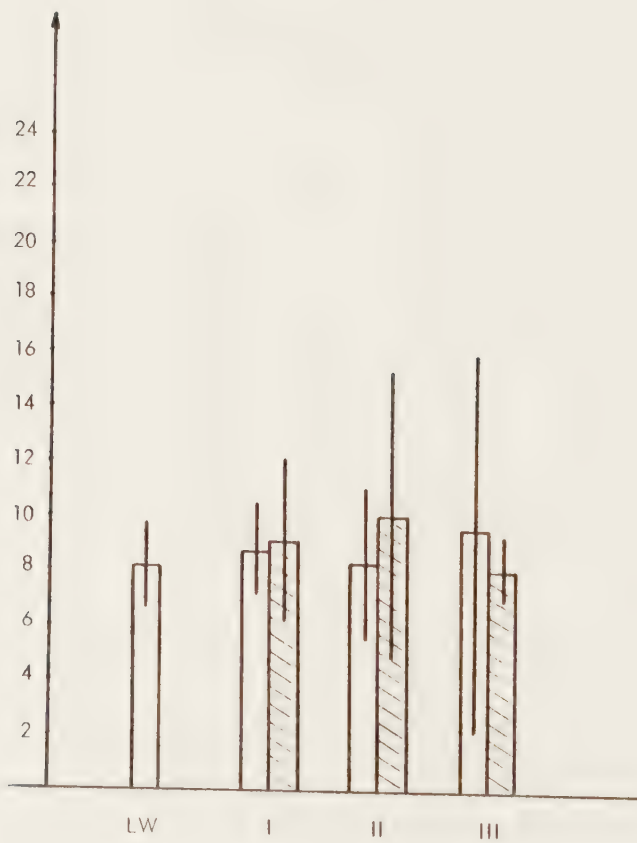


Abb. 11: TEG/k-Zeit

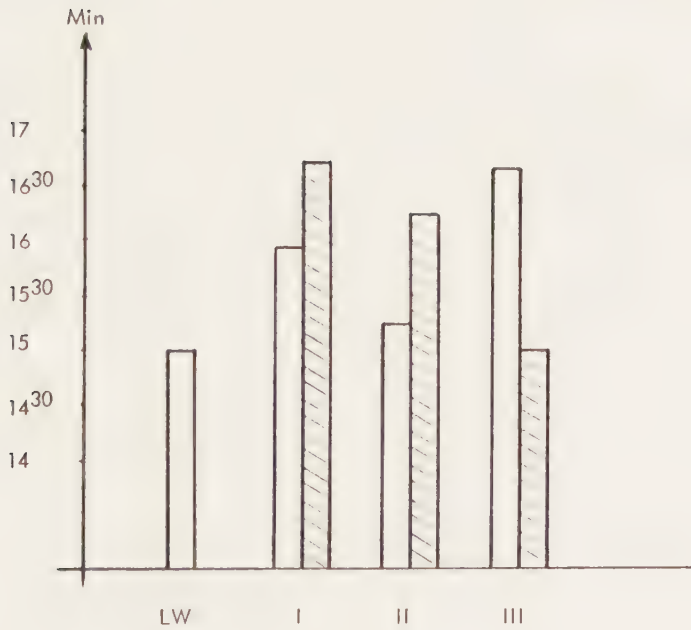


Abb. 12: r + k - Zeit

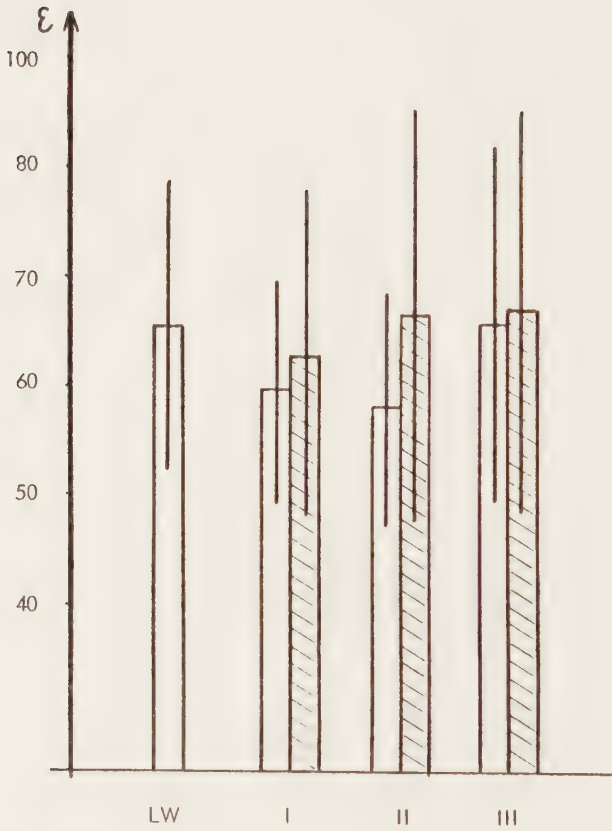


Abb. 13: TEG/Elastizität

Durch die o.a. patho-physiologischen Veränderungen durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel wären in der Tat thrombocytopathisch verschobene TEGs zu erwarten. Die hier gefundenen Werte - r normal, k verlängert, Elastizität unter der Norm - lassen sich durch Thrombocytschädigungen mit nicht ausreichender Vernetzung und zu geringer Thrombusfestigkeit erklären. Sie passen jedoch zu den patho-physiologischen Erklärungen einer Aktivierung des Gerinnungssystems nur bedingt.

Aufgrund dieser Ergebnisse läßt sich ein Beweis für die Wirkung von INZELLOVAL^(R) nicht führen. Haben weder die Probandenmessungen pathologische Verhältnisse nach Kontrastmittel-Applikation aufgezeigt, so hat erst recht das INZELLOVAL^(R) keine deutlich von der Kontrollgruppe abzugrenzenden Werte und Aussagen gebracht.

Wir haben oben die Frage der möglicherweise unzureichenden Dosierung kurz angeschnitten. Eine Klärung dieses Problems muß einer eigenen Untersuchungsreihe vorbehalten bleiben.

Unsere Ergebnisse decken sich mit Feststellungen OHLERs (12), der schon 1967 feststellte, daß das auch von uns benutzte Kontrastmittel UROGRAFIN 76^(R) in vitro auch bei 20 %iger Konzentration - ebenso wie das von ihm untersuchte CONRAY 60^(R) - keinen fördernden Einfluß auf den Gerinnungsvorgang hat, im Gegenteil eher hemmend wirkt. Trotz aller Vorbehalte bei einer Übertragung auf Verhältnisse in vivo kam OHLER zu dem Schluß, daß die Genese thrombo-embolischer Komplikationen bei angiographischen Untersuchungen durch die direkte Beeinflussung des Blutgerinnungssystems infolge Kontrastmittelaufnahme unwahrscheinlich ist.

OHLERs Ergebnisse berücksichtigen wegen ihrer in vitro-Technik allerdings keine möglichen Intima-Schädigungen, auf die GOTTLOB und ZINNER (3) hinweisen und die sich mit Befunden von BROMAN und OLSSON (2), OPPENHEIMER (13) und HARRINGTON (4) decken.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen können wir sagen, daß die Beeinflussung durch Kalium-Magnesium-Aspartate zumindest in der in INZELLOVAL^(R) vorliegenden Dosis nicht signifikant nachgewiesen werden konnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde aufgrund unserer Untersuchungen versucht, eine Wirkung von INZELLOVAL^(R) bei iv.-Gabe von Röntgen-Kontrastmittel auf die Thrombo-cytenfunktion nachzuweisen.
2. Gemessen wurden Thrombocytenzahl, - Adhäsivität, - Aggregation, KTT, Reaktions- und Gerinnselbildungszeit sowie maximale Thrombuselastizität aus dem TEG.
3. Zehn Probanden nahmen über einen Zeitraum von vier Tagen insgesamt zehn Dragees INZELLOVAL^(R) ein. Die Blutabnahmen wurden unmittelbar vor Kontrastmittel-Applikation, 10 Minuten und 30 Minuten post vorgenommen.
Dieselben Probanden wurden in einer Kontrollversuchsreihe in gleicher Weise ohne Medikamentengabe untersucht.
Zwischen beiden Versuchsserien lag ein Zeitraum von 4 bis 6 Wochen.
4. Bei allen Untersuchungen konnten wir keine Medikamentenwirkung in der gewählten Versuchsanordnung und Dosierung feststellen.

6. TABELLEN

1) Übersicht über F = signifikant bei den einzelnen Parametern:

3-fach	T-Z	Aggr.	Adh.	KTT	r-Z	k-Z	E
$\frac{M}{M \times V}$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\frac{Z}{Z \times V}$	1%	5%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\frac{V}{R}$	1%	1%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\frac{M \times Z}{R}$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\frac{M \times V}{R}$	5%	n.s.	1%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\frac{Z \times V}{R}$	n.s.	1%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

2-fach	T-Z	Aggr.	Adh.	KTT	r-Z	k-Z	E
$\frac{Z}{R}$	5%	1%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\frac{V}{R}$	1%	5%	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	5%

Zeichenerklärung: M = Medikament
V = Versuchspersonen
Z = Zeitpunkte
R = Rest
n.s. = nicht signifikant

2) Ergebnisse

Thrombocytenzahl pro mm³ Citratblut

Proband	Leenwert	INZELLOVAL ^(R) -Gruppe				Kontrollgruppe		
		vor KM-A.	10 Min. p. KM-A.	30 Min. p. KM-A.		vor KM-A.	10 Min. p. KM-A.	30 Min. p. KM-A.
1	175.000	199.000	172.000	182.000		261.000	217.000	274.000
2	168.500	175.000	167.000	173.500		193.000	174.000	227.500
3	213.000	216.000	188.500	218.500		213.000	179.000	195.500
4	131.500	159.500	133.000	154.000		162.500	163.500	161.000
5	260.000	227.500	211.000	261.000		250.000	214.500	210.500
6	245.500	245.500	220.000	194.500		214.000	212.500	225.000
7	194.500	184.500	183.000	196.000		195.000	178.000	209.000
8	272.000	229.000	217.500	232.000		286.000	213.000	219.000
9	186.000	195.000	177.500	196.000		248.000	222.000	251.000
10	-	-	-	-		-	-	-

Adhäsivität (µg)

Proband	Leenwert	INZELLOVAL ^(R) -Gruppe				Kontrollgruppe		
		vor KM-A.	10 Min. p.KM-A.	30 Min. p.KM-A.	vor KM-A.	10 Min. p.KM-A.	30 Min. p.KM-A.	
1	75,94	55,73	64,72	70,20	80,95	88,80	69,39	
2	73,77	47,21	77,67	75,37	68,24	43,25	63,70	
3	45,22	43,37	34,69	33,04	116,89	90,45	85,50	
4	26,86	41,82	71,87	94,17	79,92	59,62	77,62	
5	43,99	95,10	60,40	73,11	67,32	61,95	65,67	
6	69,88	77,42	72,52	76,09	28,25	17,77	10,75	
7	50,50	62,37	51,21	38,41	92,00	69,08	65,36	
8	76,28	73,10	61,12	64,37	66,29	64,02	64,85	
9	72,80	68,17	51,21	70,20	67,12	71,80	49,00	
10	-	-	-	-	-	-	-	

Aggregation

Proband	Leenwert	INZELLOVAL (R) -Gruppe				Kontrollgruppe		
		vor	10 Min.	30 Min.	vor	10 Min.	30 Min.	
		KM-A.	p. KM-A.	p. KM-A.		p. KM-A.	p. KM-A.	
1	II	II	II	III	III	II	IV	
2	II	II	III	II	II	III	II	
3	II	II	II	II	II	II	II	
4	I	I	II	II	I	II	III	
5	II	II	IV	III	II	III	IV	
6	II	II	III	II	II	III	II	
7	II	II	III	III	II	III	II	
8	II	II	III	III	III	III	IV	
9	II	II	III	III	II	II	II	
10	-	-	-	-	-	-	-	

TEG - r - Zeit (in Minuten)

INZELLOVAL^(R) - Gruppe

Kontrollgruppe

Proband	Leerwert	vor KM-A.	10 Min. p. KM-A.	30 Min. p. KM-A.	vor KM-A.	10 Min. p. KM-A.	30 Min. p. KM-A.
1	6'	8'	6'	5'30	8'	5'	7'
2	7'45	6'30	8'30	9'	10'	7'	7'30
3	7'	7'30	7'	7'	6'30	6'	7'30
4	8'	-	-	-	8'	5'	6'30
5	7'	8'	7'	6'45	6'30	7'	5'30
6	8'30	6'	7'	8'	5'30	6'	6'
7	5'30	6'	7'	8'	-	-	-
8	7'	8'15	6'45	6'30	8'	7'	8'
9	7'	8'15	7'	6'30	7'30	7'	7'30
10	-	-	-	-	-	-	-

TEG - k - Zeit (in Minuten)

		INZELLOVAL ^(R) -Gruppe				Kontrollgruppe		
Proband	Leenwert	vor KM-A.	10 Min. p.KM-A.	30 Min. p.KM-A.	vor KM-A.	10 Min. p.KM-A.	30 Min. p.KM-A.	
1	10'30	8'	14'30	22'30	8'30	4'30	9'	
2	7'15	6'30	7'	5'30	9'	8'	10'	
3	8'	8'15	7'45	6'	6'	10'	7'	
4	6'30	-	-	-	16'	7'	6'	
5	8'	11'30	6'	6'15	8'30	21'	8'	
6	6'30	7'30	7'	5'30	7'30	8'30	8'	
7	10'30	7'30	8'	16'	-	-	-	
8	7'30	11'30	6'	5'45	9'30	14'		
9	8'30	8'15	9'30	8'30	8'15	7'30	8'	
10	-	-	-	-	-	-	-	

TEG - Elastizität (ε)

Proband	Leerwert	INZELLOVAL ^(R) -Gruppe				Kontrollgruppe			
		vor	10 Min.	30 Min.	vor	10 Min.	30 Min.	p. KM-A.	
		KM-A.	p. KM-A.	p. KM-A.		p. KM-A.	p. KM-A.		
1	55	47	41	43	79	89	69		
2	47	62	47	68	43	79	56		
3	79	67	60	72	72	54	56		
4	64	68	56	49	43	64	92		
5	65	52	72	92	72	39	89		
6	92	72	67	72	69	67	68		
7	61	67	52	56	-	-	-		
8	62	49	70	81	49	47	35		
9	60	49	52	54	72	89	67		
10	-	-	-	-	-	-	-		

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. BREDDIN, K.:

"Thrombocyten-Aggregationshemmung (TAH)- neues Prinzip der antithrombotischen Therapie"

Therapeut. Berichte (Bayer) 43, 211-225 (1971)

2. BROMAN, T. und OLSSON, O.:

"Experimental comparison of diodonum with sodium acetrizolate with reference to possible injurious effects on the blood-brain barrier"

Acta Radiol. 46, 346 (1956)

3. GOTTLOB, R. und ZINNER, G.:

"Die Bestimmung der endothelschädigenden Wirkung injizierbarer Lösungen. Der Einfluß des osmotischen Druckes und des Ph"

Wien Klin. Wschr. 77, 149 (1965)

4. HARRINGTON, G.J. und WIEDEMAN, M.P.:

"The effect of contrast media on endothelial permeability"

Radiology 84, 1108 (1965)

5. HARTERT, H.:

"Messende Verfolgung der Blutgerinnung mit dem HELIGE Thromb-Elastographen nach Hartert"

Hellige Nachrichten 13/2, 5-14 (1958)

6. JACOBI, E., HAGEMANN, G. und POLIWODA, H.:

"Eine in vitro Methode zur Bestimmung der Thrombocyten-Adhäsivität"

Thromb. et Diath. haemorrh. XXVI, 192-202 (1971)

7. JACOBI, E. und POLIWODA, H.:

"Über die Beeinflussung der Thrombocytenadhäsivität durch Inzolen"

"Kalium-Magnesium-Aspartat" (Hrsg. Horatz/Rittmeyer)

81-86 (1973)

8. KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

5. Auflage 318 (1972)

9. LÖHR, E. und MAGNUS, L.:

"Vergleichende Untersuchungen mit Urovision und Uromiro-Infusio
bei der Infusionsurographie unter besonderer Berücksichtigung
der Elektrolytveränderungen im peripheren Blut"

Fortschr. Röntgenstr. 110, 468 (1969)

10. MAURER, H.-J.:

zitiert in Praxis-Kurier 30, 3 (1969)

11. NAKAHARA, M.:

"Die Effekte von Kalium-Magnesiumasparaginat auf die zelluläre
Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus"

Arzn. Forschung 14, 1191 (1964)

12. OHLER, W.G.A.:

"Die Hemmung des Blutgerinnungsvorganges durch Röntgen-
kontrastmittel"

Arzn. Forschung 17, 1386 (1967)

13. OPPENHEIMER, M.S., HAKAL, C., SHERWIN, R., HOWDEN, L.,
WINTERS, W., STAUFFER, H.M.:

"Extravasation of contrast media as roentgen criterion of
cardiac necrosis in dogs following intracoronary injection
of Urokon"

14. POLIWODA, H.:

"Biochemische Eigenschaften und Möglichkeiten der klinischen Anwendung von Kalium-Magnesium-Aspartat"

"Die klinische Bedeutung und die therapeutische Beeinflussbarkeit der Thrombocytenadhäsivität"

Arzn. Forschung, 22, Beiheft, 43 (1971)

15. RUHSTRAT, K.:

"Über die Wirkung von chelatbildenden Kalium-Magnesium-DL-asparaginat auf Thrombocytenfunktion und Blutgerinnung"

Arzn. Forschung 19, 1566 (1969)

16. RUHSTRAT, K. und MARCSEK, M.:

"Untersuchungen über den Einfluß von Kalium-Magnesium-Asparaginat auf thrombocytaire Erkrankungen"

Arzn. Forschung, 22, Beiheft 57 (1971)

17. SVOBODA, M. und FIALA, J.:

"Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen nach verschiedenen wasserlöslichen, jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln"

Der Radiologe 18, 404 (1964)

18. TILSNER, V., MARCSEK, M., POKAR, H. und TROLL, U.:

"Bedeutung des Magnesiums in der Medizin - Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Konzentration, Stabilität und Dissoziation von Magnesium-Aspartat"

"Kalium-Magnesium-Aspartat" (Hrsg. Horatz/Rittmeyer)
15-22 (1973)

19. WALLER, H.D., LÖHR, G.W., GRIGNANI, F., und GROSS, R.:

"Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombocyten"
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 3, 520 (1959)

Lebenslauf

- 25.07.1950 geboren in Bremen als Sohn des Bau-Ingenieurs
Adolf Fedderwitz und seiner Ehefrau Erna, geb. Kemp
- 1957 - 1961 Besuch der Grundschule in Bremen
- 1961 - 1969 Besuch des Gymnasiums an der Parsevalstraße in Bremen
- 16.05.1969 Zeugnis der Reife
- 1969 - 1974 Studium der Zahnheilkunde an der Universität Mainz
- 18.09.1970 Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnmediziner
- 07.04.1972 Zahnärztliche Vorprüfung
- 05.11.1974 Zahnärztliche Prüfung
- Zur Zeit arbeite ich als Assistent in einer zahnärztlichen
Praxis in Wiesbaden.

